AUFHEBUNG EINER DURCH RÖNTGEN-STRAHLEN BEDINGTEN IMMUNSUPPRESSION AM MODELL TETANUS-SCHUTZIMPFUNG-MAUS

Dorothee Schels

1979

AUS DEM INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE
MIKROBIOLOGIE, INFEKTIONS- UND SEUCHENMEDIZIN
DES FACHBEREICHS TIERMEDIZIN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. Dr.h.c. A. Mayr

AUFHEBUNG EINER DURCH RÖNTGENSTRAHLEN BEDINGTEN IMMUNSUPPRESSION AM MODELL TETANUS-SCHUTZIMPFUNG-MAUS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Dorothee Schels
aus München

München 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. H. Kräußlich
Referent:	Prof. Dr. Dr.h.c. A.Mayr
1.Korreferent:	Prof. Dr. K. Tempel
2.Korreferent:	Prof. Dr. M. Ruf

Tag der Promotion: 23. Februar 1979

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	SCHRIFTTUM	
2.1.	Der Einfluß ionisierender Strahlen auf das Immunsystem.	2
2.1.1.	Der Einfluß ionisierender Strahlen auf die zelluläre Immunität.	3
2.1.2.	Der Einfluß ionisierender Strahlen auf die humorale Immunität.	4
2.2.	Prophylaxe der strahlenbedingten Immunsuppression.	6
2.2.1.	Chemische Substanzen	7
2.2.1.1.	Cystein, Cysteamin	7
2.2.1.2.	WR 2721 und WR 638	8
2.2.1.3.	AET	8
2.2.1.4.	Serotonin	9
2.2.2.	Biologische Substanzen	9
2.2.2.1.	Melittin	9
2.2.2.2.	Pyrexal	10
2.2.2.3.	Hefekonzentrate	10
2.2.2.4.	Bakterielle Endotoxine	11
2.2.2.5.	Endotoxoid	12
2.3.	Hypothesen zur Wirkungsweise der verschiedenen Strahlenschutzsubstanzen	12
2.3.1.	Sauerstoff - Hypothese	14
2.3.2.	Radikalfang - Hypothese	14
2.3.3.	Hypothese des gemischten Disulfidmechanismus	15
2.3.4.	Hypothese der Beeinflußung von Enzymsystemen	15
2.3.5.	Hypothese der Stimulierung der Hämatopoese und/oder des RES	16
2.3.6.	Hypothese der pharmakodynamischen Wirkung	17

4.	Therapie der strahlenbedingten Immun-suppression	17
	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	19
1.	Material und Methoden	19
1.1.	Versuchstiere	19
1.2.	Impfstoff und Immunisierung	19
1.3.	Bestrahlungsbedingungen	19
1.4.	Strahlenschutzsubstanzen	20
1.4.1.	Bakterielle Endotoxine und Endotoxoid	20
1.4.2.	Virale Substanzen	20
1.4.3.	PIND - AVI	21
1.5.	Belastungsversuche	21
1.6.	Auswertung der Belastungsversuche	22
2.	ERGEBNISSE	22
	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	31
	ZUSAMMENFASSUNG UND SUMMARY	36
	LITERATURVERZEICHNIS	38

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0037

1. Einleitung

Seit der Entdeckung der beiden Hauptquellen ionisierender Strahlung, der X-Strahlen (Röntgen 1895) und der Radioaktivität des Urans (Becquerel 1896) sind nunmehr über 80 Jahre vergangen. Ab diesem Zeitpunkt haben ionisierende Strahlen einen immer größer werdenden Raum - sei es im Rahmen der Medizin, wie beispielsweise in Röntgendiagnostik und Strahlentherapie - sei es in der Energiegewinnung durch Kernreaktoren - sei es im Rahmen der atomaren Kriegsführung - eingenommen.

Die Zukunft wird zweifelsohne eine stetig zunehmende Bedeutung ionisierender Strahlen in vielen Bereichen der Technik mit sich bringen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit eines wirksamen Strahlenschutzes. Auch die Frage nach einer wirksamen Therapie im Falle eines eingetretenen Schadens gewinnt immermehr an Bedeutung, zumal auf diesem Gebiet bisher noch keine absolut zufriedenstellende Lösung gefunden werden konnte.

Für die Infektionsmedizin von besonderem Interesse ist die strahlenbedingte Immunsuppression und die Möglichkeiten, eine derartige Immunsuppression durch geeignete Maßnahmen aufzuheben bzw. diese zu mindern.
Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, am Modell Tetanus-Schutzimpfung-Maus biologische Substanzen auf ihre Strahlenschutzwirkung zu untersuchen. Hierzu wurden sowohl bekannte, wie auch neue Mittel überprüft.

SCHRIFTTUM

Der Einfluß ionisierender Strahlen auf das Immunsystem

Unter "Immunsuppression" versteht man eine erworbene Minderung der Reaktionsfähigkeit der für die Immunität verantwortlichen Mechanismen eines Organismus. Dieser Vorgang kann durch mannigfaltige endogene und exogene Noxen hervorgerufen werden. Funktionell beruht eine Immunsuppression auf einer Minderung oder vollständiger Unterdrückung der verschiedenen, für die Immunantwort verantwortlichen Aktivitäten.
Bald nach der Entdeckung der X-Strahlen wurden ihre Auswirkungen auf die Mechanismen der Infektionsabwehr untersucht. Bereits 1903 zeigte HEINEKE, daß die lymphatischen und myeloischen Gewebe eines Organismus hochempfindlich gegenüber ionisierenden Strahlen sind (Heineke H. 1903). WARREN und WHIPPLE (1923) fanden bald darauf, daß bestrahlte Tiere gegenüber normalerweise für sie ungefährliche Infektionen plötzlich hochempfänglich werden.

Der Effekt ionisierender Strahlen auf das Immunsystem ist vor allem ein depressiver. Durch entsprechend niedrige Strahlendosierung (25-100 R) und Dauer der Bestrahlung lassen sich zwar auch positive Effekte auf die körpereigene Abwehr feststellen (Dixon et al. 1952, Taliaferro und Taliaferro 1969, Zaalberg et al. 1973), überschreitet die Dosierung jedoch diese Grenze, so kommt es zu einer Hemmung der natürlichen Infektionsabwehr und zu einer negativen Beeinflußung der Antikörperbildung.

Diese Effekte sind zusätzlich noch durch äußere Faktoren wie beispielsweise Stress, Alter, Geschlecht und Ernährung beeinflußbar.

Die schädigende Wirkung ionisierender Strahlen auf die Antikörperbildung ist unbestritten. Vor allem die Präinduktionsphase der Antikörperbildung wird gestört. Von besonderer Bedeutung ist hierbei:

1. Der Zeitpunkt der Bestrahlung relativ zum Zeitpunkt der Antigenverabreichung.
2. Die Art des Antigens.
3. Eine eventuell früher stattgefundene Auseinandersetzung

Eine Bestrahlung vor der Antigenverabreichung ist wesentlich wirksamer als eine Bestrahlung nach der Antigengabe (Benjamin und Sluka 1968, Craddock u.Lawrence 1948, Uyeki u.Klassen 1968).Die hohe Strahlenempfindlichkeit vor der Antigengabe beruht darauf, daß sich zu diesem Zeitpunkt die nicht stimulierten Lymphozyten in der Ruhephase (Interphase) befinden, in der sie besonders empfindlich gegenüber ionisierenden Strahlen sind und schnell dem Interphasentod unterliegen (Zaalberg et al. 1973, Whitfield u. Youdale 1966).

2.1.1. Der Einfluß ionisierender Strahlen auf die zelluläre Immunität

Das lymphatische Gewebe und die zirkulierenden kleinen Lymphozyten sind extrem strahlenempfindlich. Die ermittelten D_{37}-Werte (derjenige Dosisbetrag, der die ursprünglich vorhandene Zellzahl auf 37% reduziert) der Lymphoidzellen liegen im Bereich von 50 - 100 rad (Puck u. Marcus 1956, Zaalberg et al. 1973, Vos 1967, Kennedy et al. 1965). Obwohl der Großteil der T-Lymphozyten strahlenempfindlich ist, erweisen sich etwa 8% als äußerst resistent; bei diesen Zellen soll es sich um ausgereifte T-Lymphozyten handeln, die bereits früher Kontakt mit einem Antigen hatten (Kataoka u. Sado 1975). Lymphoblasten, d.h. nach Antigenkontakt transformierte Lymphozyten sind wesentlich strahlenresistenter als Lymphozyten (Renner u. Renner 1971, Field et al. 1972).

Von den zellulär bedingten Immunreaktionen ist die Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ relativ radioresistent. Nach Sensibilisierung von bestrahlten (300 R)Meerschweinchen mit Diphterietoxoid wurde die Entwicklung zirkulierenden Antitoxins gehemmt, eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ aber kam zustande (Anderson u. Warner 1976). Eine starke Bestrahlung (800 R) ist allerdings in der Lage, die Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ total zu unterdrücken. Dieselben Ergebnisse wurden auch

bei Kaninchen mit anderen Immunisierungssystemen erzielt. Die "Graft-versus-Host" Reaktion als weiteres Beispiel einer rein zellulär bedingten Immunität bietet hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber einer Bestrahlung ein sehr komplexes Bild. Eine Bestrahlung hemmt die Fähigkeit von Zellen, eine "Graft-versus-Host" Reaktion in F_1-Hybriden hervorzurufen. Bei sehr hohen Strahlendosen (3000 R) wurde aber auch beobachtet, wie die von den Elterntieren stammenden Milzzellen die "Graft-versus-Host" Reaktion von nicht bestrahlten Zellen aus demselben Inokulum verstärkten. Durch die hohen Strahlendosen wurden wahrscheinlich Faktoren in den Zellen freigesetzt, die in der Lage waren, andere Zellen zu aktivieren (Anderson und Warner 1976).

Die Transplantationsimmunität wurde durch Bestrahlung stark beeinflußt. Schon 1918 konnten Murphy und Taylor zeigen, daß bestrahlte Rezipienten fremde Hauttransplantate länger tolerierten, als die nichtbestrahlten Kontrollen. 1946 griffen dann Medawar und Mitarbeiter diese Untersuchungen wieder auf. Dempster et al. zeigten, daß bereits eine Bestrahlung mit 250 R bei Kaninchen die Überlebensdauer von Hauttransplantaten signifikant verlängerte. Eine Sekundärreaktion wurde jedoch von derselben Bestrahlungsdosis nicht beeinflußt. Kritische Untersuchungen über die Strahlenempfindlichkeit der tatsächlichen Effektorzellen bei einer Transplantation fehlen noch weitgehend, erste Untersuchungen zeigen aber, daß die Mehrzahl der aktivierten cytotoxischen Lymphozyten äußerst strahlenresistent sind, und ihre Funktion auch noch nach hohen Strahlendosen ausführen können.

2. Der Einfluß ionisierender Strahlen auf die humorale Immunität

B-Lymphozyten sind weitaus strahlenempfindlicher als T-Lymphozyten (Katz et al. 1970, Blythman u. Waksman 1973).

Kataoka und Sado (1975) untersuchten die T- und B-Zellen in der Milz von letal (1050 R) bestrahlten SPF-Mäusen. Die Zahl der B-Lymphozyten sank innerhalb von zwei Tagen rapide ab, am siebenten Tag waren keine B-Lymphozyten mehr in der Milz zu finden.

Antikörperbildende Plasmazellen besitzen eine außerordentlich hohe Strahlenresistenz. Die D_{37}-Werte liegen im supraletalen Bereich (4000 bis 7000 R). Kennedy et al.(1965) untersuchten in vitro die direkte Strahlenwirkung auf plaquebildende Zellen (Plaquebildung: herdförmiger konzentrischer zytopathischer Effekt in infizierten Zellkulturen). 4 Tage nach der Antigeninjektion von Schaferythrozyten wurden die Milzzellen von Mäusen bestrahlt, wobei Dosen bis 2000 R keinerlei Wirkung auf die plaquebildenden Zellen hatten, Dosen bis 10 000 R nur eine mäßige Wirkung.

Bestehende Immunglobuline sind in Hinsicht auf Struktur und Reaktionsvermögen praktisch strahlenunempfindlich. Erst bei Bestrahlungsdosen von 14 bis 18 Millionen rad wird die Hämolysefähigkeit von IgM und IgG auf 10% bzw. 30% in vitro reduziert (Rosse et al. 1967). Bei in vivo-Versuchen fallen allerdings die Antikörperspiegel von IgG und IgA ab, wo hingegen der Titer von IgM kaum beeinflußt wird (Bazin u. Micklem 1967, Bazin 1968).

Nach Ganzkörperbestrahlung, bei welcher der Darm vor Strahlen geschützt wurde, konnte dagegen nur eine geringe Abnahme festgestellt werden. Die Ursache hierfür liegt in der Epithelschädigung des Darmes durch ionisierende Strahlen und in der damit verbundenen erhöhten Gefäßpermeabilität, wobei Antikörper in das Darmlumen austreten. Offenbar wird der IgM-Spiegel deshalb kaum beeinflußt, weil sich nur wenig IgM-Plasmazellen in der Darmwand befinden (Bazin et al. 1970).

Zusammenfassend erweist sich die Adaptionsphase (Präinduktionsphase) als besonders radiosensibel, in der Induktionsphase ist eine Beeinflußung weniger wirksam, die Produktionsphase ist radioresistent. Eine Bestrahlung

schädigt also vorwiegend jugendliche, undifferenzierte und in Teilung begriffene Zellen. Die Strahlen bewirken Ionisationsvorgänge, durch welche Radikale entstehen und dadurch wiederum andere Moleküle angeregt werden. Durch diese Ionisationsvorgänge entsteht in der Zelle eine äußerst labile intrazelluläre Situation, von der die meisten Funktionen, insbesondere aber der Nukleinsäurestoffwechsel betroffen sind (Jäger 1976).

2. Prophylaxe der strahlenbedingten Immunsuppression.

Aufgabe eines biologischen oder chemischen Strahlenschutzes ist es, die Strahlenempfindlichkeit eines Organismus durch Gabe biologischer oder chemischer Substanzen so zu verändern, daß Strahlendosen, die ohne Prophylaxe eine schädigende Wirkung auslösen, ohne feststellbaren, oder zumindest mit reduziertem Strahleneffekt vertragen werden. Die Strahlenempfindlichkeit eines Organismus ist keineswegs konstant, sondern steht in enger Beziehung zu den jeweils ablaufenden Stoffwechselprozessen. Je nach ihrer Geschwindigkeit und Intensität variiert auch die Strahlenempfindlichkeit. Diese Labilität stellt eine Grundvoraussetzung für die Möglichkeit einer Beeinflußung durch biologischen, chemischen und physikalischen Strahlenschutz dar. Ein Beispiel hierfür sind die primären Oozyten der Maus, deren Strahlenempfindlichkeit während ihrer Entwicklung um mehr als 2000 % variiert (Langendorff 1965). Eine optimale Schutzwirkung einer Substanz kann nur dann erreicht werden, wenn eine Reihe von Bedingungen erfüllt werden. Sie sind abhängig von:

A. Biologischen Faktoren

1. Tierart und Tierstamm
2. Alter und Geschlecht der Tiere
3. Umgebungs-Bedingungen

B. Chemischen Faktoren

1. Reinheit der Schutzsubstanz
2. Gewichtsmenge und Konzentration
3. Zeitpunkt der Herstellung
4. pH-Wert bei injizierten Lösungen
5. Art der Applikation

C. Physikalischen Faktoren

1. Strahlenart und Strahlendosis
2. Art der Bestrahlung
3. Verteilung der Strahlendosis im Tier

(modifiziert nach Langendorff 1965).

2.1. Chemische Substanzen

Folgende Chemikalien sind als Strahlenschutzsubstanzen bekannt:
Sulfhydrilhaltige Verbindungen:
Cystein, Cysteamin, WR 2721, WR 638, AET,
um die wichtigsten zu nennen,
Alkohole und Glycerole,
Antihistaminika,
Vitamine,
Cyamid, Tryptamin, Serotonin.
Die Wirkung obiger Substanzen wird auf einen protektiven Einfluß auf die Antikörperbildung nach einer erfolgten Bestrahlung zurückgeführt.

2.1.1. Cystein, Cysteamin

PATT und seinen Mitarbeitern gelang es bereits 1949 durch Verabreichung von Cystein an Ratten vor der Bestrahlung, die strahlenbedingte Mortalität signifikant zu mindern. Es überlebten etwa 40% von den mit einer tödlichen Dosis bestrahlten Tiere. Bei Versuchen in vitro hat BARRON (1949)

Bei Strahleneinwirkung oxydieren die SH-Gruppen der Sulfhydryl-Enzyme und diese verlieren dadurch ihre Aktivität. Durch Hinzufügen von Cystein oder Cysteamin läßt sich die Inaktivierung des Enzyms verhindern. Das Mercapto-Ethylamin (Cysteamin) und sein Disulfit (Cystamin), sind beim Menschen die weitaus wirkungsvollsten Schutzmittel (Bacq u. Herve 19[illegible]

2.2.1.2. WR 2721 und WR 638

Diese Substanzen wurden in den USA entwickelt und erprobt. Sie werden WR-Substanzen nach dem Walter Reed Army Institut of Research in Washington, genannt. Chemisch stellen sie Phosphate von Aminothiolen dar. WR 2721 ist ein Aminopropyl-amino-äthyl-thiophosphat, WR 638 ein Amino-äthyl-thiophosph[illegible] Beide haben im Strahlenschutz die bisher höchste Wirksamkeit erreicht, mit Dosisreduktionsfaktoren bis zu 3, d.h. daß die LD_{50} der vorbehandelten Tiere bis auf das Dreifache angehoben wurde (Akerfeldt et al. 1967). Diese WR-Substanzen sind wesentlich wirksamer als die Aminothiole Cystein, Cysteamin und AET, weil sie weniger toxisch sind und deshalb in weitaus höheren Dosen gegeben werden können.

2.2.1.3. Aminoäthylisothiuronium (AET)

AET ist wie Cystein, Cysteamin, Cystamin und die WR-Substanz[illegible] ein S-haltiger Stoff. AET, an Hunde i.v. verabreicht, führte bei einer Bestrahlung der Tiere mit 500 R zu einer Überlebensrate von 90%, während die Kontrolltiere die Bestrahlun[illegible] mit dieser Dosis nicht überlebten.
AET ist allerdings weitaus toxischer und zugleich unbeständiger als Cystein und Cystamin. AET greift in biochemisch[illegible]

Prozesse der Zelle ein. So wird durch AET die strahlenbedingte vermehrte Ausscheidung von aromatischen Aminosäuren, die auf eine Beeinflußung der Decarboxylasen durch die energiereichen Strahlen schließen läßt, wieder normalisiert (Langendorff 1965). Die Toxizität des AET verbietet allerdings größere Gaben dieser Substanz an einen Organismus. Durch Kombination von AET mit Glutathion, einem chemischen Körper, der eine freie SH-Gruppe aufweist, wird die Toxizität des AET weitgehend reduziert, so daß eine Erhöhung der zu verabreichenden Menge von AET um 30% möglich ist. (Langendorff 1965).

2.2.1.4. Serotonin (5-Hydroxytryptamin)

Langendorff und Hagen (1962) untersuchten die Wirkung von Schutzsubstanzen auf die Strahlenschädigung an Knochenmark, Milz und Thymus. Hierzu behandelten sie Mäuse vor der Bestrahlung mit den Strahlenschutzstoffen Serotonin und Cysteamin, um die Reaktion der Milz, des Thymus und des Knochenmarks im Vergleich zu unbehandelten, nur bestrahlten Tieren zu untersuchen. In Milz und Thymus ist die Strahlenschädigung in den ersten Tagen bei beiden Gruppen gleich, die geschützten Tiere zeigen lediglich eine schnellere Erholung der Organe. Im Knochenmark dagegen ist bereits unmittelbar nach der Bestrahlung ein Strahlenschutz zu erkennen. Die Zellzahlen im Mark fallen bei den behandelten Tieren weniger stark ab, der Strahlenfaktor (= Dosis-Reduktions-Faktor) beträgt etwa 2.

2.2.2. Biologische Substanzen

2.2.2.1. Melittin

GINSBERG (1968) hat Versuche mit Melittin als Strahlenschutzsubstanz durchgeführt. Melittin stellt den Hauptbestandteil des Bienengiftes dar. 110 Mäuse bekamen 24

Stunden vor der Bestrahlung s.c. Vollgift oder Melittin gespritzt. Die Bestrahlungsdosis betrug 850 R. Die vorbehandelten Mäuse überlebten zu 100%, wohingegen die Kontrolltiere nur eine Überlebensrate von 40 - 50 % zeigten. Obwohl Melittin ein starkes Gift darstellt, überleben Mäuse 60 mg/kg s.c. 30 Tage lang. Ein optimaler Schutz wird bei einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht erreicht. Der Schutzeffekt soll durch einen sogenannten "pharmakologischen Prozess" hervorgerufen werden.

2.2.2.2. Pyrexal

Pyrexal, ein Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus-equi, hat bei röntgenbestrahlten Mäusen, Ratten und Meerschweinchen eine Schutz- und eine therapeutische Wirkung (Flemming und Flemming 1966). Bei Mäusen erstreckt sie sich über den breiten Dosisbereich von 0,001 bis 100 µg/Tier (0,05 bis 5000 µg/kg Körpergewicht). Die Pyrexalwirkung ist bei subletalen Strahlendosen am stärksten ausgeprägt. Die günstigsten Pyrexalwirkungen sind vom Zeitpunkt der Anwendung abhängig. Bei Mäusen besteht die stärkste Wirkung in der Injektion 24 Stunden vor der Bestrahlung bis 1 Stunde danach. Wird die Substanz bereits 26 Stunden vor der Bestrahlung injiziert, ergibt sich keine Schutzwirkung, sondern sogar eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit. Die Zeitabhängigkeit der Pyrexalwirkung zeigt sich bei Ratten und Meerschweinchen anders als bei Mäusen. Bei Meerschweinchen wirkt Pyrexal am stärksten, wenn es kurz vor oder nach Bestrahlung injiziert wird.

2.2.2.3. Hefekonzentrate

Um Hefekonzentrate auf ihre Strahlenschutzwirkung zu prüfen, wurden Versuche mit Kolibakterien, Gerstenkeimlingen und Mäusen durchgeführt (Pabst u. Strohm 1960). Die

Überlebensrate von E.coli nach einer Röntgenbestrahlung mit 60 000 R konnte durch Zusatz von standardisierten Hefekonzentraten erhöht werden. Auch bei Gerstenkeimlingen gelang es, durch Behandlung mit Hefekonzentrat eine deutliche Strahlenschutzwirkung zu erzielen. Die durch Röntgenbestrahlung bedingte Hemmung des Längenwachstums wurde durch Bierhefezusatz teilweise aufgehoben. Bei den Tierversuchen konnte die Überlebensrate nach Ganzkörperbestrahlung mit einer letalen Röntgendosis durch orale oder intraperitoneale Verabreichung von Hefepräparaten um 20% bzw. 25% gesteigert werden. Bei Untersuchungen an 120 röntgen- und isotopenbestrahlten Patienten zeigte sich ein positiver Einfluß oral verabreichter Hefekonzentrate auf das rote Blutbild.

2.2.2.4. Bakterielle Endotoxine

Endotoxine sind Stoffe, die aus der Zellwand gram-negativer Bakterien extrahiert werden. Endotoxin erhöht die Überlebensrate von ganzkörperbestrahlten Mäusen, Hamstern, Ratten und Hunden. Obwohl Endotoxine bereits in sehr kleinen Dosen beim Versuchstier eine Strahlenschutzwirkung ausüben, ist die klinische Anwendung von Endotoxinen zum Strahlenschutz nicht denkbar, da diese durch ihre Toxizität Kombinationsschäden bedingen würden. Dem Endotoxin wird als Strahlenschutzmittel eine Erhöhung der Phagozytoseaktivität, eine Erhöhung der Infektabwehr und eine Stimulierung der Hämatopoese und des Reticuloendothelialen Systems zugeschrieben. Weiterhin soll toxisches Endotoxin einen proliferierenden Einfluß auf das blutbildende Mark ausüben (Wilson et al. 1965, Ainsworth and Chase 1959).

Nach einer Röntgenbestrahlung mit 750 R fand sich bei Mäusen, die mit 10 µg Endotoxin vorbehandelt waren, eine

Mortalitätsrate von 0%. Die Mäuse, die 1 µg erhalten hatten, zeigten eine Mortalitätsrate von 15%, bei Vorbehandlung mit 0,1 µg Endotoxin betrug die Todesrate 60%.

2.2.2.5. Endotoxoid

Endotoxoid (aus Serratia marcescens) verbindet seine gute Strahlenschutzwirkung mit dem Vorteil der Unschädlichkeit. Während 200 µg Endotoxin eine LD_{100} für Mäuse darstellt, wird für Endotoxoid in keiner Dosierung eine toxische Wirkung gefunden. Beim Menschen konnte nach alleiniger Injektion von Endotoxoid (Fritsch, Krecke, Becker, Urbaschek, Nowotny 1968) kein wesentlicher Einfluß auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter, einschließlich der wichtigsten Faktoren der Blutgerinnung beobachtet werden. Die intravenöse Vorbehandlung von Mäusen mit 1000 µg Endotoxoid, 24 Stunden vor der Bestrahlung, senkt die LD_{70} auf eine LD_5, mit 100 µg Endotoxoid auf eine LD_{15} und mit 10 µg Endotoxoid auf eine LD_{35}. Der Strahlenschutzeffekt des Endotoxoids in ausreichend hoher Dosierung ist vor dem Hintergrund der Atoxizität bei Versuchstieren und Menschen somit als sehr gut zu bezeichnen. Beachtung verdient allerdings die Tatsache, daß sowohl Endotoxin, als auch Endotoxoid die Zahl der Lymphozyten des peripheren Blutes nach 24 Stunden reduziert (Urbaschek 1967).

2.3. Hypothesen zur Wirkungsweise der verschiedenen Strahlenschutzsubstanzen

Als mögliche Wirkungsmechanismen der verschiedenen Strahlenschutzsubstanzen werden diskutiert:

I. Die Sauerstoff - Hypothese

Endotoxine
Biogene Amine

SH-haltige Substanzen
Anorganika
ZNS und sensibles System beeinflußende Substanzen

II. Die Radikalfang - Hypothese

Biogene Amine
SH-haltige Substanzen

III. Die Hypothese des gemischten Disulfidmechanismus

SH-haltige Substanzen

IV. Die Hypothese der Beeinflußung von Enzymsystemen

Biogene Amine
SH-haltige Substanzen
Vitamine
Hormone

V. Die Temperatur - Hypothese

Cysteine, Cystamin, Cysteamine
Serotonin
p-Aminopropiophenon

VI. Die Hypothese der Stimulierung der Hämatopoese und/oder des RES

Endotoxine
Biogene Amine
SH-haltige Substanzen
Organika
Vitamine
Hormone
Hämatopoetisches Gewebe

VII. Die Hypothese der pharmakodynamischen Wirkung

Biogene Amine
Melittin
ZNS-beeinflußende Substanzen

2.3.1. Sauerstoff - Hypothese

Histamin, Serotonin, AET, Chlorpromazin, p-Aminopropiophenon und Endotoxine senken den Blutdruck, wodurch es zu einer Senkung des Sauerstoffangebotes in den Geweben kommt. Diese Tatsache spricht für die Annahme, daß diese Substanzen ihre Schutzwirkung durch die Ausbildung einer Gewebshypoxie entfalten. Es ist allerdings anzunehmen, daß eine Hypoxie des Gewebes nicht allein ausreichend sein dürfte, um die Schutzwirkung einer Substanz zu erklären (Langendorff 1965). Die Einordnung der genannten Substanzen auch unter andere Hypothesen zeigt die Komplexität der hypothetischen Strahlenschutzmöglichkeiten auf.

2.3.2. Radikalfang - Hypothese

Es ist erwiesen, daß die obengenannten Strahlenschutzmittel in der Lage sind, freie Radikale abzufangen (Dertinger und Jung 1969). Inwieweit dies jedoch auch im Organismus der Fall ist, kann nicht mit absoluter Sicherheit angegeben werden. So erweist sich beispielsweise Ascorbinsäure -ein guter Radikalfänger in vitro- bei Tierversuchen als völlig wirkungslos. In einigen Arbeiten wird vor allem die Schutzwirkung der SH-haltigen Substanzen mit der Radikalfang-Hypothese zu erklären versucht. Die SH-Gruppe dieser Substanzen besitzt eine große Affinität zu den durch Bestrahlung entstandenen Radikalen des Wassers. Die Schutzwirksamkeit ist allerdings auch von einer nicht zu weit entfernten

Amino- oder Guanidingruppe abhängig. Diese Tatsache läßt sich mit der Radikalfang - Hypothese allein nicht erklären (Langendorff 1965).

2.3.3. Hypothese des gemischten Disulfidmechanismus

Im Säugetierorganismus kann der Strahlenschutz auch durch Bindung der SH-Gruppen enthaltenden Substanzen an empfindlichen Stellen lebenswichtiger Moleküle zustandekommen. ELDJAHRN und PIHL (zitiert nach Langendorff 1965) nehmen an, daß sich die Substanz in Form einer Disulfidbindung reversibel mit dem zu schützenden Molekül verbindet. Man vermutet einmal, daß die Schutzwirkung auf der Ableitung der aufgenommenen Quantenenergie auf das Schutzmolekül beruht, oder zum anderen, daß das Schutzmolekül als Elektronendonator eine im Biomolekül entstandene Elektronenlücke wieder auffüllt. Nach Langendorff (1965) wird die Rolle eines Elektronendonators auch von Serotonin erfüllt. Somit ist diese Hypothese nicht allein auf die SH-Körper beschränkt, die mit den SH-Gruppen von Proteinen sehr leicht gemischte Disulfide bilden.

2.3.4. Hypothese der Beeinflußung von Enzymsystemen

Eine Reihe von Forschern haben gefunden, daß Schutzsubstanzen in mancherlei biochemische Prozesse eingreifen, indem sie strahlenbedingte Störungen hemmen oder normalisieren. Besonders der Tryptophanstoffwechsel ist hiervon beeinflußt (Melching et al. 1964, Streffer 1967). Durch Pyridoxal-5-Phosphat wird die Abnahme freier Aminosäuren im Blut verhindert, wie auch ein Eingriff in den Tryptophan- und Cysteinabbau angenommen wird (Ladner 1966).

Ungeklärt ist jedoch, ob die Gabe von Schutzstoffen die Zerstörung der Enzyme oder enzymgebundenen Coenzyme vermindert, ob die Stoffe als Elektronendonatoren fungieren, oder ob die zugeführten Substanzen (z.B. Pyridoxal-5-Phosphat) eine Ersatzfunktion übernehmen.

2.3.5. Hypothese der Stimulierung der Hämatopoese und/oder des RES

Viele Strahlenschutzsubstanzen wirken in dem Strahlendosisbereich, in dem die hämatologischen Ausfälle für den Ausgang der akuten Strahlenkrankheit entscheidend sind. Den unterschiedlichsten Substanzen ist eine Aktivierung der Hämatopoese zugeschrieben worden. Hierzu werden in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse gefunden, an dieser Stelle soll nur auf die Substitutionstherapie mit hämatopoetischen Geweben eingegangen werden. Bezüglich des Wirkungsmechanismus einer Substitutionstherapie stehen sich zwei Hypothesen gegenüber:

1. Schnellere Regeneration durch die Übertragung eines humoralen Faktors.
2. Substitution des zerstörten Gewebes durch übertragenes Gewebe.

Untersuchungen mit heterologem Knochenmark lassen die 2. Hypothese als wahrscheinlicher erscheinen. So zeigt CONGDON (1957) in Versuchen an Mäusen, denen nach der Bestrahlung Rattenknochenmark injiziert worden war, daß die schnell im peripheren Blut erscheinenden Zellen vom Rattentyp sind, während die Plasmaproteine dem Mäusetyp entsprechen. Voraussetzung für einen Therapieerfolg ist die Übertragung einer ausreichenden Anzahl von hämatopoetischen Zellen. Diese Zahl wird in der Arbeit mit $1 - 10 \times 10^6$ Zellen angegeben.

2.3.6. Hypothese der pharmakodynamischen Wirkung

Die Hypothese der pharmakodynamischen Wirkung biogener Amine unterscheidet sich wenig von der Sauerstoffhypothese. Tryptamin, Benzedrin und Pervitin besitzen einen Strahlenschutzeffekt, wohingegen Coffein und Mescalin keinen nachweisbaren Effekt zeigen. Für die biogenen Amine wird von vielen Autoren eine pharmakodynamische Wirkung angenommen, so wird dem Serotonin z.B. ein zentralnervöser Mechanismus zugeschrieben. VAN DER MEER (1959) sieht den pharmakodynamischen Effekt des Histamins in einer Sauerstoffsenkung im Milzgewebe und eventuell auch der anderen blutbildenden Gewebe.

2.4. Therapie der strahlenbedingten Immunsuppression

Als Therapie von strahlengeschädigten Menschen und Tieren hat sich die Übertragung von Zellen aus der Milz, dem Knochenmark oder von Embryonalgewebe bewährt (Jacobson 1954, La Via et al. 1957). Zellsuspensionen und -extrakte nichtbestrahlter Tiere, sowie Hefe-Autolysate und HeLa-Zellen beschleunigen die Regeneration des Antikörperbildungsvermögens bestrahlter Tiere (Jaroslow u. Taliaferro 1956). So kam es bei bestrahlten Kaninchen mit starker Immunsuppression zu einer stark verbesserten Antikörperbildung, sofern das Antigen zusammen mit Lymphknotenextrakten, Milzzellen oder Blutleukozyten von unbestrahlten Tieren verabreicht wurde. Ebenfalls einen günstigen Effekt hat die Verabreichung von Bakterienendotoxinen zusammen mit dem Antigen (Kind u. Johnson 1959). So wird bei Mäusen, die mit 400 R bestrahlt wurden, eine ungestörte Antikörperbildung nachgewiesen, wenn ihnen 26 Stunden nach der Bestrahlung Humanserumalbumin und E.coli Endotoxin verabreicht wird. Weiterhin kommt es

nach Endotoxinverabreichung zu einer schnelleren Wiederbesiedlung des Knochenmarks und Erholung der Thrombozytenwerte im Blut. Besonders wirksam bei der Wiederherstellung des Antikörperbildungsvermögens ist Colchicin. Bei bestrahlten Versuchstieren konnte mit Colchicin eine 86%-ige Wiederherstellung des Hämolysinbildungsvermögens erreicht werden (Jaroslow u. Taliaferro 1956).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden weibliche NMRI-Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 25 Gramm bei Versuchsbeginn verwendet. Die Mäuse wurden je nach Versuchsanordnung in Gruppen bis zu 10 Tieren in Makrolonkäfigen gehalten. Die Fütterung erfolgte mit Pellets der Fa.ALTROMIN, Lage/Lippe, die Tränke bestand aus in Tropfflaschen abgefülltem Leitungswasser. Beides wurde ad libitum angeboten.

3.1.2. Impfstoff und Immunisierung

Zur Immunisierung wurde ein Tetanus-Toxoid-Konzentrat (Formol-Toxoid) der Fa.BEHRING-WERKE AG, Marburg/Lahn, mit 1000 Lf/ml[1)] verwendet. Pro Maus wurden 2 Lf Toxoid (0,5ml) subkutan unter die Rückenhaut injiziert. Die Impfungen sind je nach Versuchsanordnung am 1.,3.oder 4.Tag nach Bestrahlung vorgenommen worden (siehe Tabellen).

3.1.3. Bestrahlungsbedingungen

Die Bestrahlung wurde im Laboratorium für experimentelle Radiologie, München (Prof. Messerschmidt) durchgeführt. Als Strahlenquelle diente ein Röntgenapparat MG 300 der Fa. C.H.F. MÜLLER, Hamburg, bei einem Fokus-Tier-Abstand von 40 cm und einer Spannung von 250 KV bei 12 mA. Die Dosisleistung betrug durchschnittlich 87,20 R/min und die Halbwertdicke der Strahlung 1,9 mm Cu. Die Strahlendosis betrug in allen Versuchen 300 R (1 R = $2{,}58 \times 10^{-4}$ Coulomb/kg).

1) Lf = Limes flocculationis = Flockungseinheit. Sie entspricht der Toxinmenge, die von 1 I.E. Tetanus-Antitoxin neutralisiert wird.

3.1.4. Strahlenschutzsubstanzen

3.1.4.1. Bakterielle Endotoxine und Endotoxoid

Verwendet wurde

a) Endotoxin aus Serratia marcescens der Fa.Difco Laboratories (Lipopolysaccharide N, S.marcescens, Control Nr. 64 04 93, Difco Laboratories, Detroit USA), im nachfolgenden als Endotoxin I bezeichnet und

b) Endotoxin aus Serratia marcescens, im weiteren als Endotoxin II bezeichnet, das uns von Prof.Urbaschek[1], Mannheim zur Verfügung gestellt wurde.Das verwendete Endotoxoid wurde auch aus S.marcescens hergestellt und ebenfalls von Prof. Urbaschek zur Verfügung gestellt. Die Applikation erfolgte in allen Versuchen intravenös in die Schwanzvene. Beide Substanzen lagen in pulverisierter Form vor und wurden kurz vor der Applikation in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die Dosierung für Endotoxin betrug je nach Versuchsanordnung 10 µg, 1 µg, 0,1 µg, 0,05 µg, und 0,01 µg. Als Endotoxoiddosis verwendeten wir 1000 µg.

3.1.4.2. Virale Substanzen

Folgende virale Substanzen wurden getestet:

1. Ein vermehrungsfähiges ORF-Virus, das in Zellkulturen aus embryonalen Rinderlungen attenuiert und vermehrt wurde. Der Titer betrug $10^{8,0}KiD_{50}$/ml(Kulturinfektiöse Dosis 50 = mittlere infektiöse Dosis für die Gewebekultur), das Virus lag in lyophilisierter Form vor, die Lagerung erfolgte bei + $4^{o}C$. Das Lyophilisat wurde kurz vor Gebrauch in Aqua dest. aufgelöst.

[1] Institut für Hygiene u. Medizinische Mikrobiologie der Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg

2. Ein inaktiviertes Aujeszky-Virus, Stamm H_2 NP, das in BHK-Zellen gezüchtet wurde. Die Inaktivierung erfolgte durch Gammastrahlen (1061,5 Krad), der Ausgangstiter betrug $10^{7,75}$ KiD_{50}/ml. Das Virus lag in flüssiger Form vor, es war 14 Tage bei +4°c gelagert.

3. Ein vermehrungsfähiges Newcastle-Disease-Virus, Stamm Hitchner B_1, das in 10 Tage bebrüteten Hühnerembryonen vermehrt wurde (Allantois-Methode). Der Ausgangstiter betrug $10^{8,75}$ Ei-iD_{50}/ml (Eiinfektiöse Dosis 50 = mittlere infektiöse Dosis für das Brutei).Das Virus lag in lyophilisierter Form vor, die Lagerung erfolgte bei +4°C. Das Lyophilisat wurde kurz vor Gebrauch in Aqua dest. aufgelöst.

3.1.4.3. PIND - AVI

PIND - AVI ist ein biologischer Paramunitätsinducer, der von MAYR aus einem für Säugetiere heterologen, nicht vermehrungsfähigen (Gammastrahlen-inaktiviert) Avipox-Virus hergestellt wurde (Mayr, Raettig, Stickl u. Alexander, im Druck). Der Wirkungsindex im VSV-Modell lag zwischen 80 und 90. Der Inducer stand in lyophilisierter Form zur Verfügung (Lagerung bei +4°C im Kühlschrank) und wurde jeweils kurz vor Versuchsbeginn entsprechend dem Ausgangsvolumen in sterilem Aqua bidest. gelöst.

3.1.5. Belastungsversuche

14 Tage nach der Immunisierung sind die Tiere einer jeden Gruppe mit Tetanus-Toxin belastet worden. Die Applikation erfolgte subkutan unter die Rückenhaut. Als Ausgangstoxin wurde Trockentoxin von Cl.tetani der Fa. BEHRING-WERKE AG verwendet. Die LD_{50} des Toxins wurde bei unbestrahlten und, analog zum Versuchsmodell, bei 14 Tage vorher bestrahlten Mäusen bestimmt. Sie war in beiden Tiergruppen gleich. Die Belastungsdosen betrugen entweder 10 LD_{50} oder 5 LD_{50} (Berechnung nach Reed u. Muench).

3.1.6. Auswertung der Belastungsversuche

Als Bewertungskriterium diente die Mortalität der vorbehandelten Tiere im Vergleich zu den Kontrollen (Tiergruppe mit gleicher Vorgeschichte, aber nur mit physiologischer Kochsalzlösung vorbehandelt)während der ersten 4 Tage nach Applikation des Tetanus-Toxins. Tiere, die während dieser Beobachtungszeit starben, wurden als nicht immun bezeichnet. Den durch die Vorbehandlung erzielten Wirkungsindex berechneten wir nach der Formel:

$$WI = \frac{b - a}{b} \cdot 100$$

b = prozentuale Absterbequote der Kontrolltiere.
a = prozentuale Absterbequote der Versuchstiere.

Für die Signifikanzberechnung wurde der Test für den Vergleich von zwei Häufigkeiten, entsprechend " Exakter Test von Fisher und Yates " herangezogen (Graf, Henning und Stange, 1966).

3.2. Ergebnisse

In früheren Untersuchungen wurde bereits die Wirksamkeit einer Tetanus-Schutzimpfung bei strahlenbelasteten Mäusen untersucht (Baljer et al. 1977). Dabei konnte je nach Bestrahlungszeitpunkt und Bestrahlungsdosis eine mehr oder minder stark ausgeprägte Immunsuppression festgestellt werden. In den vorliegenden Untersuchungen versuchten wir sowohl mit bereits bekannten Strahlenschutzsubstanzen, als auch mit Präparaten, bei denen

auf Grund ihrer Herkunft eine Strahlenschutzwirkung vermutet wurde, diese strahlenbedingte Immunsuppression zu beeinflußen.

Die ersten Testsubstanzen waren die Endotoxine I und II, sowie Endotoxoid. Alle drei Präparate zählen zu den klassischen Strahlenschutzsubstanzen. Die Präparate wurden in den in Tabelle 1 angegebenen Dosierungen 24 Stunden vor der Ganzkörperbestrahlung den Mäusen intravenös verabreicht. Drei Tage nach der Bestrahlung wurden die vorbehandelten Gruppen und entsprechend mit physiologischer Kochsalzlösung vorbehandelte, ebenfalls bestrahlte Kontrollgruppen mit 2 Lf Tetanus-Toxoid immunisiert. Einen Überblick über die Ergebnisse vermittelt Tabelle 1.

Die Befunde verdeutlichen, daß diese Präparate im gewählten Versuchsmodell keine Strahlenschutzwirkung entfalten. Sowohl nach der Belastung mit 10 LD_{50}Toxin, als auch mit 5 LD_{50}Toxin differierten die Absterberaten der einzelnen Versuchsgruppen nur unwesentlich im Vergleich zu den Kontrolltieren. Das beste Ergebnis (WI : 33) wurde nach Belastung mit 5 LD_{50} Tetanustoxin bei mit 1 µg Endotoxin I vorbehandelten Mäusen erreicht. Die beobachtete Differenz ist aber nicht signifikant im Hinblick auf die verwendeten niedrigen Tierzahlen.

Wesentlich günstigere Ergebnisse erzielten wir dagegen durch die Vorbehandlung mit verschiedenen viralen Präparaten. Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, starben in den Versuchsgruppen, die entweder mit vermehrungsfähigem Newcastle-Disease-Virus oder mit PIND-AVI vorbehandelt worden waren, wesentlich weniger Tiere im Belastungsversuch als in den Kontrollgruppen. Dabei wurde außerdem eine gewisse Abhängigkeit zur Challenge-Dosis deutlich. Bei den NDV-vorbehandelten Mäusen starben nach der Applikation von 10 LD_{50}

Tabelle 1 : Wirksamkeit einer Tetanus - Schutzimpfung bei strahlenbelasteten Mäusen, die mit bakteriellen Endotoxinen bzw. Endotoxoid vorbehandelt, 24 Stunden später mit 300 R bestrahlt und 3 Tage nach der Bestrahlung mit 2 Lf Tetanus-Toxoid immunisiert wurden.

Strahlen - schutz- substanz	Dosierung i.v.	n	Ergebnisse der Belastungsversuche mit Tetanus - Toxin							
			10 LD_{50}				5 LD_{50}			
			Mortalität Versuchs - tiere	Mortalität Kontroll - tiere	WI	SG	Mortalität Versuchs - tiere	Mortalität Kontroll - tiere	WI	SG
Endotoxin I	10 µg	10	100%	90%	0	n.s.	60%	0	0	$\alpha < 1\%$
	1 µg	10	100%	100%	0	n.s.	40%	60%	33	n.s.
	0.1 µg	10	90%	90%	0	n.s.	50%	0	0	$\alpha < 5\%$
	0.05 µg	10	100%	90%	0	n.s.	10%	10%	0	n.s.
	0.01 µg	10	100%	90%	0	n.s.	0	0	0	n.s.
Endotoxin II	10 µg	10	100%	100%	0	n.s.	90%	60%	0	n.s.
	1 µg	10	90%	100%	10	n.s.	60%	60%	0	n.s.
Endotoxoid	1000 µg	10	100%	100%	0	n.s.	87.5%	50%	0	n.s.

WI = Wirkungsindex
SG = Signifikanz

Signifikanzberechnung: Test für Vergleich von zwei Häufigkeiten. "Exakter Test von Fisher und Yates"

Tabelle 2 : Wirksamkeit einer Tetanus-Schutzimpfung bei strahlenbelasteten Mäusen (300 R), die mit verschiedenen Virusarten vorbehandelt und am 3. Tag nach der Bestrahlung mit 2 Lf Tetanus-Toxoid immunisiert wurden.

Virusart	Dosierung s.c.	n	Ergebnisse der Belastungsversuche mit Tetanus-Toxin							
			10 LD_{50}				5 LD_{50}			
			Mortalität Versuchs - tiere	Mortalität Kontroll - tiere	WI	SG	Mortalität Versuchs - tiere	Mortalität Kontroll - tiere	WI	SG
ORF	3x 0.3 ml 10^8 KiD_{50}	8	87.5 %	75 %	0	n.s.	37.5 %	37.5 %	0	n.s.
Aujeszky	3x 0.3 ml $10^{7.75}$ KiD_{50}	8	75 %	75 %	0	n.s.	50 %	37.5 %	0	n.s.
NDV	3x 0.3 ml $10^{8.75}$ KiD_{50}	8	50 %	75 %	33	n.s.	0	37.5 %	100	n.s.
Avipox PIND -AVI	3x 0.3 ml 10^8 KiD_{50}	8	37.5%	75 %	50	n.s.	12.5 %	37.5 %	66	n.s.

WI = Wirkungsindex
SG = Signifikanz

Tetanus-Toxin 50% der Tiere (WI : 33), während bei einer Belastung mit 5 LD_{50} alle Tiere überlebten (WI : 100). Einen ähnlich guten Effekt hatte die Vorbehandlung mit PIND-AVI. Hier starben nach der Applikation von 10 LD_{50} Tetanus-Toxin 37,5% nach 5 LD_{50} 12,5% der vorbehandelten Mäuse. Dies entspricht im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mortalität 75% bzw. 37,5%) einem Wirkungsindex von 50 bzw. 66.
Die Ergebnisse, die mit diesen beiden Viruspräparaten erzielt werden konnten, sind ebenfalls noch nicht signifikant. Sie liegen aber deutlich über den Werten von Endotoxin und Endotoxoid. Es war deshalb naheliegend, zur statistischen Absicherung der Ergebnisse nur noch Versuche mit diesen Viruspräparaten durchzuführen.

Keine positive Wirkung konnte bei der Verwendung einer ORF - Lebendvakzine und einer inaktivierten Aujeszky-Vakzine beobachtet werden. Unabhängig von der Belastungsdosis unterschieden sich die Absterbequoten der Versuchsgruppen nicht, oder nur unwesentlich von denen der Kontrollen. Kleinere Differenzen müssen auf die individuelle Schwankungsbreite innerhalb der Versuchsgruppen zurückgeführt werden.

In weiteren Versuchen sollte der Einfluß der zeitlichen Abstände zwischen Bestrahlung, Prophylaxe bzw. Therapie mit Strahlenschutzsubstanzen und Immunisierung geprüft werden. In diesen Versuchen prüften wir nur das Viruspräparat PIND-AVI, das neben dem NDV - Präparat in den bisherigen Versuchen die beste Wirkung gezeigt hatte. Bei PIND-AVI handelt es sich um ein inaktiviertes Avipox-Virus, dessen paramunisierende Wirkung genau untersucht und definiert ist (Eisele 1978, Himmer 1978, Mayr 1977, Mayr 1978, Pospischil 1976). Außerdem ist bei PIND-AVI die Unschädlichkeit bei Tier und Mensch absolut gewährleistet (Mayr et al. 1978). Diese Vorteile bietet das

NDV-Präparat nicht.

Zunächst prüften wir die Wirksamkeit von PIND-AVI bei Verabreichung vor der Bestrahlung. In Tabelle 3 sind die verschiedenen Behandlungsschemata zusammengestellt. Das beste Ergebnis erreichten wir, wenn der Inducer einmal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor der Bestrahlung den Versuchstieren verabreicht, und die Impfung 24 Stunden nach der Bestrahlung, bzw. 48 Stunden nach der letzten Inducerbehandlung durchgeführt wurde. Der Wirkungsindex nach Belastung mit 10 LD_{50} lag bei 87,5 und mit 5 LD_{50} bei 100, dies bedeutet eine Mortalitätssenkung von 100% auf 12,5% (10 LD_{50}) und von 40% auf 0% (5 LD_{50}) bei den vorbehandelten Tieren. Wurde die Impfung dagegen bei gleicher Versuchsanordnung erst 3 Tage nach der Bestrahlung bzw. 4 Tage nach der letzten Inducerbehandlung durchgeführt, so errechneten wir bei Belastung mit 5 LD_{50} einen Wirkungsindex von 100, bei den mit 10 LD_{50} belasteten Versuchsgruppen war dagegen kein Unterschied zu den entsprechenden Kontrolltieren festzustellen (WI : 10). Bei Bestrahlung am 2. Tag und Impfung am 3. Tag der Inducerbehandlung betrugen die Wirkungsindices 25 (10 LD_{50}) bzw. 50 (5 LD_{50}). Statistisch signifikant sind die nach Belastung mit 10 LD_{50} errechneten Wirkungsindices von 87,5 und 25.

Die Ergebnisse nach Inducerbehandlung im Anschluß an eine bereits stattgefundene Bestrahlung sind in der Tabelle 4 zusammengestellt. Ein überzeugendes Ergebnis brachte nur die Impfung 1 Tag nach dreimaliger Inducerbehandlung, mit der 24 Stunden nach der Bestrahlung begonnen wurde. Der Wirkungsindex bei den mit 10 LD_{50} Tetanus-Toxin belasteten Mäusen lag bei 50, der bei den mit 5 LD_{50} Toxin belasteten Gruppen bei 100. Beide Wirkungsindices lassen sich auch statistisch absichern. Ohne Wirkung dagegen blieb die Inducerbehandlung bei Mäusen, die schon am 1. Tag nach der Bestrahlung, gleichzeitig mit der Inducerbehandlung, immunisiert wurden. Obwohl der Inducer

noch über 2 Tage nach der Impfung verabreicht wurde, konnten wir bei den 14 Tage p.vacc. durchgeführten Belastungsversuchen bei beiden Toxinverdünnungen keinen Unterschied zwischen den unbehandelten Kontrolltieren und den behandelten Tieren feststellen.
Der Wirkungsindex war in beiden Gruppen 0.

Tabelle 3 : Wirksamkeit einer Tetanus - Schutzimpfung bei strahlenbelasteten Mäusen, die vor der Bestrahlung (300 R) dreimal (0.3 ml s.c.) im Abstand von 24 Stunden mit dem Paramunitätsinducer PIND - AVI behandelt wurden.

Zeitpunkt der Bestrahlung (300 R)	Zeitpunkt der Immunisierung 2 Lf Tetanus-toxoid	n	Ergebnisse der Belastungsversuche mit Tetanus-Toxin							
			10 LD_{50}				5 LD_{50}			
			Mortalität Versuchs - tiere	Mortalität Kontroll - tiere	WI	SG	Mortalität Versuchs - tiere	Mortalität Kontroll - tiere	WI	SG
1 Tag nach Inducer - behandlung	3 Tage nach Bestrahlung	8	87.5%	100 %	12.5	n.s.	0	37.5 %	100	n.s.
1 Tag nach Inducer - behandlung	1 Tag nach Bestrahlung	8	12.5%	100 %	87.5	$\alpha < 1\%$	0	37.5 %	100	n.s.
am 2. Tag der Inducer-behandlung	1 Tag nach Bestrahlung	8	75%	100 %	25	$\alpha < 1\%$	37.5 %	75 %	50	n.s.

WI = Wirkungsindex
SG = Signifikanz

Tabelle 4 : Wirksamkeit einer Tetanus - Schutzimpfung bei strahlenbelasteten Mäusen, die nach der Bestrahlung dreimal (0.3 ml s.c.) im Abstand von 24 Stunden mit dem Paramunitätsinducer PIND - AVI behandelt wurden.

Zeitpunkt der Bestrahlung 300 R	Zeitpunkt der Immunisierung 2 Lf Tetanus-toxoid	n	Ergebnisse der Belastungsversuche mit Tetanus-Toxin							
			10 LD_{50}				5 LD_{50}			
			Mortalität Versuchs - tiere	Mortalität Kontroll - tiere	WI	SG	Mortalität Versuchs - tiere	Mortalität Kontroll - tiere	WI	SG
1 Tag vor Inducer - behandlung	1 Tag nach Inducer - behandlung	8	50 %	100 %	50	$\alpha < 5\%$	0	75 %	100	$\alpha < 1\%$
1 Tag vor Inducer behandlung	am 1. Tag der Inducer behandlung	8	100 %	100 %	0	n.s.	50 %	50 %	0	n.s.

WI = Wirkungsindex
SG = Signifikanz

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Durch Strahlenschutzsubstanzen kann die Schadwirkung von Gammastrahlen auf den menschlichen oder tierischen Organismus aufgehoben bzw. vermindert werden. Die Schutzwirkung ist komplex. Die wichtigsten bekannten Mechanismen sind: Ausbildung einer Gewebshypoxie, Bindung von freien Radikalen, der Disulfidmechanismus, Stimulierung der Hämatopoese und des RES (vgl. Schrifttum). Daneben ist aber anzunehmen, daß diese Substanzen auch das Immunsystem beeinflußen, da die strahlenbedingte Mortalität überwiegend durch Autoinfektionen infolge der starken immunsuppressiven Wirkung der Gammastrahlen zustande kommt. Gezielte Untersuchungen über den Einfluß von Strahlenschutzsubstanzen bezüglich immunsuppressiver Wirkung der Gammastrahlen fehlten bisher.

In der vorliegenden Arbeit wurde als Modell die Tetanus-Schutzimpfung bei strahlenbelasteten Mäusen gewählt. An diesem Modell kann an Hand des Impferfolges die immunsuppressive Wirkung der Gammastrahlen auf die gesamte Immunreaktion quantitativ bestimmt werden (Baljer et al. 1977). Durch Vergleich des Immunisierungsergebnisses bei bestrahlten, geimpften und vorbehandelten Mäusen und entsprechenden nur bestrahlten und geimpften Mäusen ließ sich ein Wirkungsindex berechnen, der eine direkte Aussage über die Schutzwirkung einer Substanz auf das Immunsystem ermöglichte.

Von den bekannten Strahlenschutzsubstanzen sind Endotoxin und Endotoxoid von Serratia marcescens überprüft worden. Bei keinem der Präparate konnte eine statistisch signifikante Wirkung festgestellt werden. Im günstigsten Fall erzielten wir einen Wirkungsindex von 33 nach Vorbehandlung der bestrahlten Mäuse mit 1 µg Endotoxin. Dies stimmt mit anderen Untersuchungen überein, in denen dem Endotoxin ab einer Dosis von 1 µg, in Bezug auf die Überlebensrate nach Ganzkörperbestrahlung, eine Strahlenschutzwirkung zugeschrieben wird (Urbaschek 1967, Kind u. Johnson 1959). Die in unserem Modell erreichte Wirkung war aber keineswegs überzeugend. In den meisten Dosisbereichen entsprach das Ergebnis der mit verschiedenen Dosen Endotoxin bzw. Endotoxoid vorbehandelten Mäuse entweder dem der nicht vorbehandelten Mäuse oder es war in einigen Fällen sogar schlechter, d.h. die Endotoxinvorbehandlung verstärkte die immunsuppressive Wirkung der Bestrahlung. Die Gefahr der Kombinationsschäden (Endotoxin - Bestrahlung) ist auch der Grund, wieso man der Verwendung des Endotoxins als Strahlenschutzsubstanz relativ skeptisch gegenübersteht (Langendorff 1967).

Überraschend war die Wirkungslosigkeit des in anderen Untersuchungen als sehr wirksam beschriebenen Endotoxoids (Urbaschek et al. unveröffentlichte Mitt.). Die als optimal beschriebene Dosis von 1000 µg (intravenös vor der Bestrahlung verabreicht) hob die immunsuppressive Wirkung der Bestrahlung nicht auf.
Für diese Diskrepanz der Ergebnisse gibt es verschiedene Gründe. Man muß zunächst festhalten, daß die Strahlenschutzwirkung von Endotoxoid und Endotoxin bisher hauptsächlich in Bezug auf die Überlebensrate nach Ganzkörperbestrahlung untersucht wurde. Die strahlenbedingte Mortalität beruht zwar hauptsächlich auf einer Immunsuppression, in deren Gefolge es dann zur tödlichen Autoinfektion kommt. Gemessen

wird aber an diesem Modell sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunität, während bei dem von uns verwendeten Modell der Tetanus-Schutzimpfung allein die humorale Immunität bestimmt wird. Vielleicht geht die Strahlenschutzwirkung von Endotoxin bzw. Endotoxoid mehr auf eine T-Zellwirkung zurück. Dies würde die Wirkungslosigkeit dieser Präparate in unseren Untersuchungen erklären. Vielleicht muß man aber nur andere Dosierungen oder Applikationsarten anwenden, um die Wirkung zu steigern, denn wir haben aus versuchstechnischen Gründen die Dosierungen und die Applikationsarten aus den Versuchen bezüglich der Überlebensrate übernommen. Wenn aber für diese beiden Modelle wirklich andere Gesetzmäßigkeiten gelten, dann ist es durchaus vorstellbar, daß die Versuchsanordnung entsprechend geändert werden muß.

Da sich die bakteriellen Endotoxine bzw. das Endotoxoid im Modell "Tetanusschutzimpfung" als Strahlenschutzsubstanzen nicht bewährten, sind erstmals virale Präparationen auf ihre Strahlenschutzwirkung untersucht worden. Ihr Wirkungsmechanismus ist im Vergleich zu den bakteriellen Endotoxinen sehr viel komplexer.

Von den überprüften Präparaten waren überraschenderweise wirksam 1. das vermehrungsfähige Newcastle-Disease-Virus (behülltes Virus mit einsträngiger RNS) und der Paramunitätsinducer PIND - AVI (ein komplex aufgebautes Pockenvirus mit doppelsträngiger DNS). Beide Viren stimulieren die körpereigene Abwehr auf ganz verschiedene Weise. Gemeinsam ist für beide, daß sie im Organsimus die Bildung von Interferon induzieren. Der entscheidende Vorteil von PIND - AVI ist seine vollkommene Unschädlichkeit. Beim NDV - Präparat handelt es sich dagegen um ein

lebendes Virus, das für Säuger homolog und zudem als Zoonosevirus für den Menschen gefährlich ist. Außerdem kommt es zu einer Immunitätsbildung, die eine mehrmalige Stimulierung in einem bestimmten Zeitraum nicht erlaubt.

Diese Nachteile besitzt PIND - AVI nicht. Hierbei handelt es sich um ein für Säuger heterologes, inaktiviertes Avipoxvirus. Es ist atoxisch für Mensch und Tier, pyrogenfrei, hinterläßt keine Rückstände, immunisiert nicht und kann lokal wie parenteral angewendet werden (Mayr et al. 1978). Die Wirkungsweise des Paramunitätsinducer PIND - AVI ist eingehend untersucht worden. Experimentell ließen sich folgende Mechanismen nachweisen.

a) eine Steigerung der Phagozytose (Eisele 1978, Himmer 1978, Mayr 1977, Pospischil 1976),

b) eine Stimulierung humoraler Resistenzfaktoren (Properdin, Komplement, Opsonin und IgM-Antikörper) (Mayr et al. 1978),

c) Aktivierung der Makrophagen,

d) Bildung und Freisetzung von endogenem Interferon (Mayr 1977, Pospischil 1976, Mayr et al. 1977),

e) Stimulierung von T- und B-Zellen (Mayr et al. 1977).

Als einer der Faktoren für die Wirksamkeit von PIND - AVI als Strahlenschutzsubstanz in unserem Modell kann zusätzlich die Stimulierung der B-Zellen bzw. entsprechender Vorläuferzellen diskutiert werden. Ob dies der alleinige Faktor ist, oder ob noch andere Mechanismen eine Rolle spielen, kann auf Grund unserer Versuche noch nicht gesagt werden. Möglicherweise handelt es sich um ein Ursache-Wirkungsgeschehen, bei dem mehrere der durch den Inducer aktivierten Mechanismen synergistisch zusammenwirken. In der Praxis wurde der

Inducer bisher mit gutem Erfolg zur Therapie von Herpes Zoster (Mayr et al. 1976), von Nasennebenhöhlenerkrankungen und viralen Mischinfektionen beim Menschen und in der Tiermedizin zur Bekämpfung des Welpensterbens (Bibrack 1975) und der Crowding disease bei der Kälber- und Bullenmast eingesetzt (Wizigmann 1978 a, 1978 b).

Unsere Versuche beweisen, daß sowohl bei prophylaktischer, als auch bei therapeutischer Verabreichung von PIND - AVI eine Strahlenschutzwirkung nachgewiesen werden kann.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Am Modell Tetanus-Schutzimpfung-Maus wurde versucht, mit verschiedenen bakteriellen und viralen Präparaten eine strahlenbedingte Immunsuppression aufzuheben. Die Bestrahlungsdosis lag bei 300 R. Zur Immunisierung verwendeten wir 2 Lf Tetanus-Toxoid. Der Wirkungsindex der Präparate errechnete sich aus dem Vergleich der Immunisierungsergebnisse nach Toxinbelastung (10 und 5 LD_{50}) bei mit diesen Präparaten vorbehandelten Mäusen und entsprechend nicht vorbehandelten Kontrolltieren. Bei den geprüften bakteriellen Präparaten handelte es sich um Endotoxine und Endotoxoid, bei den viralen Präparaten um vermehrungsfähige oder inaktivierte Viren der Virusarten ORF, Aujeszky, Newcastle-Disease und Avipox (Paramunitätsinducer PIND - AVI).

Von den geprüften Präparaten hatten nur NDV und PIND - AVI eine Strahlenschutzwirkung. Da es sich bei NDV um ein vermehrungsfähiges Zoonosevirus handelt, untersuchten wir nur PIND - AVI eingehend.

Eine signifikante Wirksamkeit trat nur nach dreimaliger Verabreichung von PIND - AVI auf. Die dreimalige subkutane Gabe (im Abstand von 24 Stunden) von PIND - AVI 1 Tag vor der Bestrahlung ergab einen Wirkungsindex von 87,5 (Belastung mit 10 LD_{50}), für die dreimalige Gabe 1 Tag nach der Bestrahlung ließ sich ein Wirkungsindex von 50 (10 LD_{50}) bzw. 100 (5 LD_{50}) errechnen. Mit PIND - AVI gelang damit erstmals nicht nur bei prophylaktischer, sondern auch bei therapeutischer Verabreichung eine Aufhebung der strahlenbedingten Immunsuppression.

SUMMARY

Using the model tetanus vaccination of mice, various bacterial and viral preparations were tested for their capacity to reverse radiation-induced immunsuppression. The radiation dose was 300 R. The mice were immunized with 2 Lf tetanus toxoid. The efficiency index of the preparations was calculated by comparing the immunization results after toxin challenge (10 and 5 LD_{50}) in mice, having been treated with the preparations, and control mice, which had not been treated at all. The bacterial preparations tested were endotoxins and endotoxoid, the viral preparations tested were live or inactivated ORF, Aujeszky, Newcastle Disease and Avipox® viruses (paramunity inducer PIND - AVI).
A protective effect against a radiation - induced immunsuppression was only observed with NDV an PIND - AVI. As NDV is a reproducible zoonosis virus, we only studied PIND - AVI in detail. PIND - AVI injected subcutaneously threefold in 24 h intervals one day before radiation gave an efficiency index of 87,5 (challenge with 10 LD_{50}). After a threefold injection one day after radiation an efficiency index of 50 (10 LD_{50}) an 100 (e LD_{50}) was found.
Using PIND - AVI a neutralization of radiation induced immunsuppression was observed for the first time, not only when given prophylactically , but also when given therapeutically.

LITERATURVERZEICHNIS

Ackermann G.A., Bellios N.C., Knouff R.A. and Frajola W.J.
Cytochemical changes in lymphnodes and spleen of rats after total body X-radiation.
Blood 9, 795 (1954)

Ainsworth E.J. and Chase H.B.
Effect of microbial antigens on irradiation mortality in mice.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 102 : 483 (1959)

Ainsworth E.J. and Larsen R.M.
Colony forming units and survival of irradiated mice treated with AET or endotoxin.
Radiat.Res. 40, 149-176 (1969)

Akerfeldt S., Rönnbäck C. and Nelson A.
Radioprotective agents:Results with S-(3-amino-2-hydroxypropyl)-phosphorothioate, amidophosphorothiate and some related compounds.
Radiat.Res. 31, 850 (1967)

Alexander P. and Lett J.F.
Effects of ionizing radiations on biological macromolecules.
Comprehensive Biochemistry
(Ed.by M.Florkin and E.H.Stotz)
27, 267 (1967)
Verlag Elsevier, Amsterdam

Anderson R.E., Sprent J. and Miller J.F.A.P.
Radiosensitivity of T and B lymphocytes I. Effect of irradiation on cell migration.
Eur.J.Immunol. 4, 3 (1974)

Anderson R.E. and Warner N.L. — Ionizing Radiation and the Immune Response. Adv.Immunol.24, 216 (1976) Academic Press, New York,San Francisco, London.

Bacq Z.M. and Herve A. — Ein chemischer Schutz gegen Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 95, 215- 237 (1954)

Baljer G., Schaller M., Schick P., Sailer J., Messerschmidt O., Mayr A. — Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung des Immunschutzes nach lokaler und parenteraler Immunisierung mit Tetanus-Toxoid bei strahlenbelasteten Mäusen. Strahlentherapie 153, 638-644 (1977)

Barrow J. and Tullis J.L. — Sequence of cellular response to injury in mice exposed to 1000 r total body X-radiation. Arch.Path. 53, 391 (1952)

Bazin H. and Micklem H.S. — Concentration of immunglobulins in lethally X-irradiated mice. Nature (Lond.) 215, 742 (1967)

Bazin H. — Radiation and the control of immune response. p.101 International Atomic Energy Agency Vienna (1968)

Bazin H., Maldague P. and Heremans J.F. — The metabolism of different immunglobulin classes in irradiated mice.II.Role of the gut. Immunology 18, 361 (1970)

Bekkum D.W. van, Recovery and therapy of the irradiated organism.In:M.Errera and A.Forssberg ed.: Mechanisms in Radiobiology p. 297, Academic Press (1960) New York, San Francisco, London.

Benjamin E. and Sluka E. Antikörperbildung nach experimenteller Schädigung des hämatopoetischen Systems durch Röntgenstrahlen. Wien.klin.Wschr. 21, 311 (1968)

Bibrack B. Aktive Interferonisierung: Eine neue Möglichkeit der Bekämpfung des Welpensterbens. Kleintierpraxis, 20, 258 (1975)

Bibrack B. Bekämpfung des Welpensterbens durch aktive Interferonisierung. Fortschr.Vet.Med. 25, 22 (1976)

Blythman H.E. and Waksman B.H. Effect of irradiation and appendicostomy on appendix structure and responses of appendix cells to mitogens. J.Immunol. 111, 171 (1973)

Cole L.J. and Davis W.E.jr. Chemical radioprotection of hematopoietic colony-forming cells:Comparative effect of AET, anoxia and uretha. Radiat. Res. 36, 555 (1968)

Congdon C.C. Experimental treatment of totalbody irradiation injury: A brief review. Blood 12, 746 (1957)

Craddock C.G. and Lawrence J.S. The effect of roentgen irradiation on antibody formation in rabbits. J.Immunol. 60, 241 (1948)

Cross A.M., Davies A.J.S., Doe B. et al. Time of action of the thymus in the irradiated adult mouse. Nature (Lond.) 201, 1045 (1964)

Dempster W.J.et al. zit.nach AndersonR.E.and Warner N.L. Ionizing Radiation and the Immune Response. Advances in Immunology 24, 215 (1976) Academic Press, New York, San Francisco, London.

Dertinger H. and Jung H. Molekulare Strahlenbiologie. Heidelberger Taschenbücher 57/58 Springer Verlag, Berlin,Heidelberg, New York (1969).

Dixon F.J., Talmage D.W. and Maurer P.H. Radiosensitive and radioresistant phases in the antibody response. J.Immunol. 68, 693 (1952)

Dixon F.J. and Mc Conahey P.J. Enhacement of antibody formation by whole body X-irradiation. J.Exp.Med. 117, 833 (1963)

Eisele K.A. Untersuchungen über die Phagozytosefähigkeit keimfreier Ratten gegenüber Pseudomonas aeruginosa und Erarbeitung eines Testverfahrens für die Kontrolle von praemunisierenden Substanzen bezüglich Steigerung der Phagozytoserate in der keimfreien Ratte. Vet.Med.Diss. München 1977

Ellinger F. Die Histaminhypothese der biologischen Strahlenwirkungen. Schweiz.Med.Wschr. 81, 61 (1951)

Field E.O., Gibbs J.E. and Stanley E.M. — Life span, distribution and radiosensitivity of the large lymphocyte. Nature New Biol. 237, 152 (1972)

Flemming K. and Flemming Ch. — Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. 73.Mitteilung:Die Wirkung von Pyrexal(Lipopolysaccharid aus S.abortus-equi) auf die Überlebensrate nach Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 131, 150 (1966)

Fliedner T.M. — Zur Hämatologie des akuten Strahlensyndroms. Strahlentherapie 112, 543 (1960)

Fritsch E. Krecke H.J. Becker B. Urbaschek B. and Nowotny A. — Zur Erzeugung einer Endotoxintoleranz durch detoxifiziertes Endotoxin (Endotoxoid) beim Menschen. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 74, 1151 (1968)

Ginsberg N.J. Daue M. and Slotta K.H. — Melittin used as a protective agent against X-irradiation. Nature (London) 220, 1334 (1968)

Gottlieb Ch.F. and Gengozian N. — Radiation dose, dose rate, and quality in suppression of the humoral immune response. J. Immunol. 109, 711 u. 719 (1972)

Graf U., Henning H.J. and Stange K. — Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik.Springer Verlag, Berlin, Heidelberg New York, II. Auflage 1966

Hanks G.E. and Ainsworth E.J. — Endotoxin protection and colony-forming units. Radiat. Res. 32, 367 (1967)

Heineke H. — Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Tiere. Münch.Med.Wschr. 50, 2090 (1903)

Hektoen L. — The influence of the X-ray on the production of antibodies. J. Infect.Dis.17, 415 (1915)

Hektoen L. — Further studies on the effects of the roentgenray on antibody production. J.Infect.Dis. 22, 28 (1918)

Hill M. and Praslicka M. — Early histological changes in the lymphocytic and myeloid elements in the spleen of mice submitted to X-ray treatment. Cs.Biol. 6, 6 (1957)

Himmer B. — Prophylaxe und Therapie von Pseudomonas aeruginosa - Wundinfektionen durch Steigerung der nicht erregerspezifischen Abwehr. Vet.Med.Diss. München 1977

Irie H. — Der klinische Wert von Schutz- und Heilstoffen gegen Strahlenschäden. Strahlentherapie 110, 456 (1959)

Jacobson L.O. — Radiation Biology. Mc Graw-Hill, N.Y. (1954)

Jäger L. — Klinische Immunologie und Allergologie Teil I Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 234, 1976

Jaroslow B.N. and Taliaferro W.H. — The restoration of hemolysin-forming capacity in X-irradiated rabbits by tissue and yeast preparations. J. Infect.Dis. 98, 75 (1956)

Kataoka Y. and Sado T. — The radiosensitivity of T- and B- - lymphocytes in mice. Immunology 29, 121 (1975)

Katz D.H. Paul W.E., Goidl E. and Benacerraf B. — Radioresistance of co-operative function of carrier specific lymphocytes. Science 170, 462 (1970)

Kennedy J.C., Till J.E., Siminovitch L. and Mc Culloch A.E. — Radiosensitivity of the immune response to sheep red cells in the mouse, as measured by the hemolytic plaque method. J. Immunol. 94, 715 (1965)

Kind P. and Johnson A.G. — Studies on the adjuvant action of bacterial endotoxins on antibody formation.I.Time limitation of enhancing effect and restoration of antibody formation in X-irradiated rabbits. J.Immunol. 82, 415 (1959)

Ladner H.A. Wohlschläger G. and Schneider J. Zur Strahlenschutzwirksamkeit von Serotonin bei Ratten. Naturwissenschaften 52, 393 (1965)

Ladner H.A. and Wohlschläger G. Strahleninduzierte Xanthurensäureausscheidung weißer Ratten und ihre Beeinflußung durch Serotonin und Histamin. Strahlentherapie 131, 461 (1966)

Langendorff H. Die biologischen Grundlagen des Strahlenschutzes. Radiol.Clin. 26, 260 (1957)

Langendorff H. Grundlagen und Möglichkeiten eines biologisch-chemischen Strahlenschutzes bei äußerer Strahleneinwirkung. Arzneimittelforschung 15, 463 (1965)

Langendorff H. and Hagen U. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz, 45.Mitteilung: Wirkung von Schutzsubstanzen auf die Strahlenschädigung von Knochenmark, Milz und Thymus. Strahlentherapie 117, 321 (1962)

Langendorff H. Der bisherige Beitrag der Radiobiologie zur Therapie von Strahlenschäden. Röntgenpraxis 20, 3 (1967)

Langendorff H. and Langendorff M. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. 72.Mitteilung: Die Wirksamkeit verschiedener Strahlenschutzsubstanzen bei fraktionierter Röntgenbestrahlung von Mäusen. Strahlentherapie 131, 37 (1966)

La Via M.F., Robson M.J. and Wissler R.W. — Modification of antibody response in X-irradiated rats by injection of spleen homogenates. Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 96, 667 (1957)

La Via M.F. and Parks M.A. — Effect of X-irradiation on steady state phase of antibody production. Fed.Proc. 22, 500 (1963)

Mayr A. — Praemunisierung. Kleintierpraxis 22, 85 und 131 (1977)

Mayr A. — Prämunität, Prämunisierung und Paraspezifische Wirkung von Schutzimpfungen. Münch.Med.Wschr. 120, 239 (1978)

Mayr A. and Stickl H. — Über die Wirksamkeit eines neuen Paramunitätsinducers (PIND-AVI) bei Mensch und Tier. Fortschr.Med. im Druck

Mayr, A., Stickl H., Westhues M., Gillesberger W., Schwarz D. und Bibrack B. — Therapie von Herpes Zoster durch aktive Prämunisierung. Fortschr.Med. 95, 87 und 119 (1976)

Mayr A., Raettig H.J., Stickl H. und Alexander M. — Paramunität, Paramunisierung, Paramunitätsinducer. Fortschr. Med. im Druck

Medawar P.B. zit.nach Andersen R.E.and Warner N.L.
Ionizing Radiation and the Immune Response. Advances in Immunology, 24, 215 (1976) Academic Press, New York, San Francisco, London

Melching H.J., Streffer C., Ladner H.A.and Allert U.
Zur Frage der Strahlenschutzwirksamkeit von Histamin bei Mäusen. Naturwissenschaften 51, 266 (1964)

Meer,von der C., Bekkum van D.W.
The mechanism of radiation protection by histamine and other biological amines. Int.J.Radiat.Biol. 1 , 5-23 (1959)

Miller J.J.and Cole L.J.
The radiation resistance of longlived lymphocytes and plasma cells in mouse and rat lymph nodes. J. Immunol. 98, 982 (1967)

Murphy J.B.and Taylor H.D.
The lymphocyte in natural and induced resistance to transplanted cancer. J.Exp.Med. 28, 1 (1918)

Nossal G.J.V.and Pike B.L.
Studies on the differentiation of B-lymphocytes in the mouse. Immunology 25, 33 (1973)

Pabst H.W. and Strohm C.
Über die Strahlenschutzwirkung von Hefekonzentraten. Strahlentherapie 113, 286 (1960)

Patt H.M., Tyree R.B. Straube R.L. and Smith D.E.
Cysteine protection against X-irradiation. Science 110, 213 (1949)

Pospischil A.
Untersuchungen über die Wirksamkeit einer aktiven Praemunisierung auf Wundinfektionen. Vet.Med.Diss. München 1976

Puck T.T. and Marcus P.J.
Action of X-rays on mammalian cells. J.Exp.Med. 103, 653 (1956)

Renner H. and Renner Kh. — Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf Phytohämagglutinin-stimulierte Lymphozytenkulturen. Strahlentherapie 141, 198 (1971)

Rosse W.F., Rapp H.J. and Borsos T. — Structural characteristics of hemolytic antibodies as determined by the effects of ionizing radiation. J. Immunol. 98, 1190 (1967)

Sado T., Korutsu T. and Kamisaku H. — Further studies on the radiosresistance of antibody producing cells:characterization of the survival curve. Radiat.Res. 48, 179 (1971)

Shapiro B. — Research in agents to protect against ionizing radiation. Med.Clin.N.Amer. 48, 547 (1964)

Simic M.M., Sljivic. V.S. Petrovic M.Z. and Cirkovic D.M. — Antibody formation in irradiated rats. Bull. Inst.Nucl.Sci.Boris Kidrich (Belgrade) 16, (Suppl.1) 1 (1965)

Streffer C. and Keck K. — Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. 81. Mitteilung: Zum Stoffwechsel von injiziertem 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) bei Mäusen in Hinsicht auf den chemischen Strahlenschutz. Strahlentherapie 134, 442 (1967)

Taliaferro W.H. and Taliaferro L.G. Effects of irradiation on the initial and anamnestic IgM hemolysin responses in rabbits:antigen injection after X-rays. J. Immunol. 103, 559 (1969)

Taliaferro W.H. and Taliaferro L.G. Effects of irradiation on the initial and anamnestic IgM hemolysin responses in rabbits:antigen injection before X-rays. J.Immunol. 104, 1364 (1970)

Urbaschek B. Zur Frage des Wirkungsmechanismus bakterieller Endotoxine und seiner Beeinflußung. Med Habil.Schrift., Heidelberg (1967)

Uyeki E.M. and Klassen R.S. Effects of radiation on direct and developed spleen hemolysin plaque-forming cells of mice. J. Immunol 101, 973 (1968)

Vos O. Survival of lymphatic cells after X-irradiation in mice. In: Effects of Ionizing Radiations on the Hemopoietic Tissue p.134. Internat.Atomic Energy Agency Vienna (1967)

Warren S.L. and Whipple G.H. Roentgen ray intoxication. I.Bacterial invasion of the blood stream as influenced by X-ray destruction of the mucosal epithelium of the smal intestine. J. Exptl.Med. 38, 713 (1923)

Whitfield J.F. and Youdale T. — A comparison of the effects of radiation and inhibitors of oxidative phosphorylation on the nuclear structure of rat thymocytes. Exp.Cell.Res. 43, 153 (1966)

Wilson R., Ledney G.D. and Matsuzawa T. — The mode of action of bacterial endotoxin as a radioprotective agent in mice exposed to lethal whole-body X-irradiation. Progr.biochem.Pharmacol. 1, 622 (1965)

Wizigmann G. a) — Erfahrungen mit einer aktiven Paraminisierung zur Prophylaxe der Crowding disease bei der Kälber- und Bullenmast. Fortschr.Vet.Med.Heft 28;12.Kongreßbereicht 51. (1978)

Wizigmann G. b) — Weitere Erfahrungen mit einer aktiven Paramunisierung in der Rinderpraxis. Der prakt. Tierarzt 59, 765 (1978)

Zaalberg O.B., van der Meul V:A and Rossi G. — The effect of X-irradiation on the appearance of antibody forming cells in the mouse spleen following the injection of sheep erythrocytes. Eur.J. Immunol. 3, 698 (1973)

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Anton Mayr möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise aufrichtig danken.

Ferner danke ich Herrn Dr. G. Baljer für die jederzeit gewährte hilfreiche Unterstützung.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitarbeitern des Institutes, die mich bei dieser Arbeit unterstützten.

L E B E N S L A U F

Am 28. Mai 1951 wurde ich, Dorothee Barbara Schels, als drittes Kind des Dr. med. Gerhard Scheid und seiner Ehefrau Johanna, geborene Küspert, in München geboren.

Nach 4 Volksschuljahren in München wechselte ich 1962 in das Louise - Schröder - Gymnasium über, ab 1968 besuchte ich das Gerhardinger - Gymnasium in München, wo ich 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München mit dem Studium der Veterinärmedizin.

1976 schloß ich die Ehe mit dem Akademischen Direktor Dr. med. vet. Hans Schels.

Im Sommer 1977 beendete ich das Studium mit dem Staatsexa